

PCT/EP2004/003788

PCT/EP2004/003788

17 MAY 2004

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7	
REC'D 28 MAY 2004	
WIPO	PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

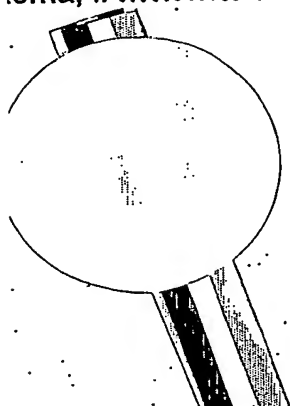
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**
PD2003 A 000076



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

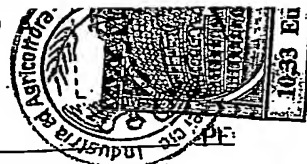
Roma, li 24 APR 2004



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

Giampietro Carlotto



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **NALESSO FEDERICO** codice **NLSERC73R27G224X**
Residenza **VIA E. FORLANINI 4 35136 PADOVA**
2) Denominazione _____ codice _____
Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.:

cognome e nome _____ cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza _____
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov.) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **NALESSO FEDERICO**
via **E. FORLANINI** n. **4** città **PADOVA** cap **35136** (prov.) **PD**

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____
FedMAC . MACCHINA PER PLASMA PURIFICAZIONE COMBINATA A PLASMA ADSORBIMENTO-PERFUSIONE
MEDIANTE UTILIZZO DI DIALIZZATORE TRICOMPARTIMENTALE

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SÌ ☒ NO ☐ SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____
cognome nome _____

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome
1) **NALESSO FEDERICO** 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione _____ tipo di priorità _____ numero di domanda _____ data di deposito _____ allegato S/R _____
1) _____
2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA
N. es.

Doc. 1)	1	PROV	n. pag. 11	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2)	1	PROV	n. tav. 04	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)		RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4)		RIS		designazione inventore
Doc. 5)		RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)		RIS		autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)				nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire **€ 188,51**

COMPILATO IL _____ FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) **Federico Nalesso**

CONTINUA SINO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO **SI**

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA DI PADOVA codice **28**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **PD 2003 A 000076** Reg. A
L'anno **DUEMILATRE** il giorno **SEDICI** del mese di **APRILE**

Il (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. **00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopranportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

NESSUNA

IL DEPOSITANTE

Federico Nalesso



(Zaggia Sonia)

L'UFFICIALE ROGANTE

Sonia Zaggia

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO COB

NUMERO BREVETTO

REG. A

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

176 APR 2003

D. TITOLO

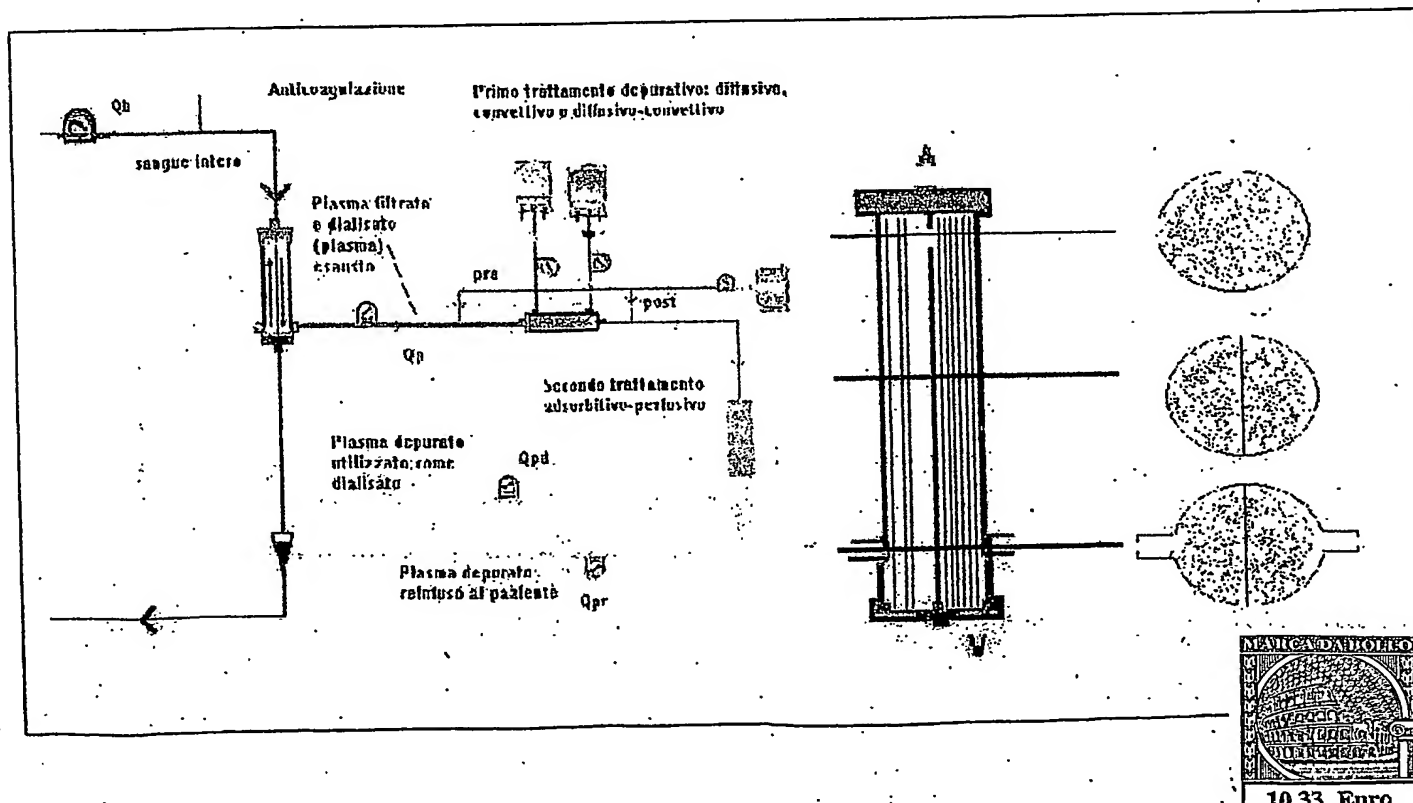
FedMAC. MACCHINA PER PLASMA PURIFICAZIONE COMBINATA A PLASMA
 ADSORBIMENTO PERFUSIONE MEDIANTE UTILIZZO DI DIALIZZATORE
 TRICOMPARTIMENTALE

L. RIASSUNTO

Questa nuova macchina basa il suo funzionamento su un nuovo dializzatore composto da 3 compartimenti: uno per il sangue intero (I compartimento), uno per l'ottenimento di plasma per filtrazione dal sangue intero stesso (II compartimento) e l'ultimo (III compartimento) per l'effettuazione di una emodialisi del sangue intero utilizzando come dializzato il plasma del paziente purificato e rigenerato nel circuito plasma (vedi disegno e sotto).

Il plasma ottenuto per filtrazione nell'apposito compartimento viene diretto al circuito plasma dove è prima purificato mediante la scelta di un trattamento diffusivo, diffusivo-convettivo o convettivo puro e successivamente mediante un adsorbimento-perfusione su colonna specifica. Una porzione del plasma così depurato torna al paziente attraverso la linea venosa, mentre la rimanente quantità è indirizzata al terzo compartimento del dializzatore dove, scorrendo controcorrente rispetto al flusso del sangue intero, funge da dializzato ed effettua una dialisi del sangue intero contenuto nel primo compartimento. Una volta terminata la sua corsa, il dializzato, divenuto esausto, si riversa nel secondo compartimento dove, insieme al nuovo plasma filtrato dal sangue intero, ritorna nel circuito plasma per essere nuovamente purificato. Ancora una volta il plasma così detossificato e purificato può ritornare in parte al paziente ed in parte fungere da dializzato nel III compartimento del dializzatore. Vista la versatilità di utilizzo tale macchina, opportunamente settata, può eseguire tutti i normali trattamenti continui (CRRT) utilizzando sangue intero invece di plasma nel circuito plasma.

M. DISEGNO



PD 2003 A 000076

DESCRIZIONE DI INVENZIONE INDUSTRIALE

TITOLO

**"FedMAC. MACCHINA PER PLASMA PURIFICAZIONE COMBINATA A
PLASMA ADSORBIMENTO-PERFUSIONE MEDIANTE UTILIZZO DI
DIALIZZATORE TRICOMPARTIMENTALE"**

depositata il 16 aprile 2003

a nome di Nalesso Federico

inventore designato: Nalesso Federico

RIASSUNTO: Questa nuova macchina basa il suo funzionamento su un nuovo dializzatore composto da 3 compartimenti: uno per il sangue intero (I compartimento), uno per l'ottenimento di plasma per filtrazione dal sangue intero stesso (II compartimento) e l'ultimo (III compartimento) per l'effettuazione di una emodialisi del sangue intero utilizzando come dializzato il plasma del paziente purificato e rigenerato nel circuito plasma (vedi disegno e sotto).

Il plasma ottenuto per filtrazione nell'apposito compartimento viene diretto al circuito plasma dove e' prima purificato mediante la scelta di un trattamento diffusivo, diffusivo-convettivo o convettivo puro e successivamente mediante un adsorbimento-perfusione su colonna specifica. Una porzione del plasma così depurato torna al paziente attraverso la linea venosa, mentre la rimanente



yu

quantità è indirizzata al terzo compartimento del dializzatore dove, scorrendo controcorrente rispetto al flusso del sangue intero, funge da dializzato ed effettua una dialisi del sangue intero contenuto nel primo compartimento. Una volta terminata la sua corsa, il dializzato, divenuto esausto, si riversa nel secondo compartimento dove, insieme al nuovo plasma filtrato dal sangue intero, ritorna nel circuito plasma per essere nuovamente purificato. Ancora una volta il plasma così detossificato e purificato può ritornare in parte al paziente ed in parte fungere da dializzato nel III compartimento del dializzatore. Vista la versatilità di utilizzo tale macchina, opportunamente settata, può eseguire tutti i normali trattamenti continui (CRRT) utilizzando sangue intero invece di plasma nel circuito plasma.

DESCRIZIONE: Questa nuova macchina utilizza un nuovo dializzatore composto da tre compartimenti. Il primo compartimento (tav 1) è dedicato alla circolazione del sangue intero ed è composto dallo spazio interno delimitato dalle fibre capillari del dializzatore, come in un normale filtro per emodialisi. Tali capillari sono costruiti mediante l'utilizzo di un materiale sintetico e biocompatibile come l'EVAL (etilen-vinil-alcohol) o il polipropilene (o similari). Lo spazio esterno alle fibre capillari è diviso longitudinalmente da un setto in due porzioni, comunicanti nella loro porzione superiore mediante un foro. In tale modo si ottengono due compartimenti parzialmente separati che si sviluppano longitudinalmente intorno alle fibre capillari (tav 6).

Il secondo compartimento (tav 2), per convezione quello di destra, è designato per la filtrazione del plasma dal sangue intero ed è formato dallo spazio esterno



ym

ai capillari compreso tra il setto divisorio e le pareti della porzione destra del dializzatore.

Il terzo compartimento (tav 3) , il sinistro per convezione, è composto dallo spazio esterno alle fibre compreso tra il setto divisorio e le pareti della porzione sinistra del dializzatore. In tale compartimento il plasma purificato nel circuito plasma determina una purificazione del sangue intero che scorre nel primo compartimento mediante processi diffusivi e di sottrazione/cattura di molecole mediante legame con l'albumina del plasma purificato. Il secondo ed il terzo compartimento comunicano (tav 4) direttamente mediante una piccola apertura all'estremo arterioso del dializzatore (porzione superiore di entrambi i compartimenti), mentre il primo compartimento comunica con gli altri due solo virtualmente, essendone separato da una membrana porosa sintetica.

Tale geometria del dializzatore permette di ottenere due compartimenti esterni alle fibre capillari dove si possono ottenere due processi diversi e distinti: a destra una filtrazione del plasma dal sangue intero e a sinistra un flusso di plasma detossificato in controcorrente, rispetto al sangue intero che scorre nel primo compartimento, che determina una purificazione per diffusione e per "cattura" delle molecole tossiche dal sangue intero (tav 5). Una volta giunto all'estremo arterioso del dializzatore il plasma utilizzato come dializzato può immettersi, attraverso il foro del setto, nel secondo compartimento da cui viene successivamente spinto nel circuito plasma.

Il sangue intero viene prelevato dal paziente tramite un accesso venoso centrale per emodialisi e mediante la forza propulsiva di una pompa peristaltica viene



gm

fatto circolare nel circuito sangue ad un flusso variabile dai 200 ai 300/350 ml/min a seconda che la macchina funzioni in modalità depurativa continua o intermittente.

Il plasma (tav 7), ottenuto per filtrazione dal sangue intero nel secondo compartimento, viene spinto, sempre ad opera di una pompa peristaltica, nel circuito plasma dove viene sottoposto ad un primo processo di purificazione tramite l'esecuzione di una metodica diffusiva o convettivo-diffusiva o convettiva pura quale: dialisi ad alto flusso, emofiltrazione ad alto volume, emofiltrazione, emodiafiltrazione (la nomenclatura di tali metodiche risulta essere in contrasto con il fluido sottoposto alla purificazione in quanto in tale apparecchio si utilizza il plasma e non il sangue intero come fluido da depurare e quindi sarebbero più appropriati i termini di plasmadialisi, plasmafiltrazione e plasmadiafiltrazione e via dicendo). La scelta della metodica dipende dalle condizioni del paziente, dal grado di efficienza depurativa che si vuole ottenere, e quindi dal tipo di molecole che si vogliono asportare. Tale prima metodica si prefigge lo scopo di rimuovere tutte le molecole idrosolubili e dializzabili attraverso la membrana utilizzata (PAN AN69 o Polisulfone) mediante un processo diffusivo o diffusivo-convettivo o convettivo puro e per piccola parte mediante un processo adsorbitivo, operato dalla membrana stessa (AN69).

Terminata tale prima depurazione il plasma procede attraverso una colonna specifica, e scelta in base alle esigenze cliniche, dove viene sottoposto ad un processo di adsorbimento-perfusione che permette la rimozione delle molecole legate all'albumina plasmatica e di quelle non rimovibili mediante la prima



CPM

metodica depurativa. In ogni caso la selettività di rimozione delle molecole dipende dalla selettività del materiale utilizzato nella colonna. Tale processo adsorbitivo è in grado di aumentare l'efficacia depurativa del primo trattamento ed in ogni caso si giova del primo trattamento per operare una maggiore depurazione nei confronti delle molecole scarsamente o minimamente asportabili con le metodiche dialitiche classiche, e quindi limitatamente eliminabili con i processi diffusivi o convettivi, anche se combinati.

A seconda del tipo di colonna possiamo operare una depurazione selettiva nei confronti di bilirubina, acidi biliari, citochine, medio molecole, tossine epatiche ritenute durante insufficienza epatica, tossici esogeni e varie molecole implicate nella patogenesi della SEPSI e della SIRS (systemic inflammatory response syndrome). L'associazione sequenziale dei due processi depurativi permette, quindi, un netto aumento della resa.

In ambito clinico per esempio in caso di iperbilirubinemia la scelta di una dialisi ad alto flusso (primo trattamento convettivo-diffusivo) permette la rimozione della bilirubina diretta dal plasma permettendo alla colonna specifica (secondo trattamento adsorbitivo-perfusivo) di rimuovere con maggiore specificità la bilirubina indiretta (più tossica), dovendo operare su un plasma a diminuito contenuto di quella diretta, che in ogni caso diminuisce l'adsorbimento di quella indiretta (sinergismo depurativo delle due metodiche usate contemporaneamente).

Una volta terminata tale seconda fase di purificazione il plasma procede in due vie distinte e separate. Una parte torna al paziente attraverso la linea venosa e



l'altra parte viene indirizzata, sempre sotto il controllo di una pompa peristaltica, al terzo compartimento del dializzatore dove funge da dialisato ed opera una rimozione selettiva delle molecole legate all'albumina plasmatica del sangue intero contenuto nel primo compartimento, od in ogni caso di tutte le molecole che possono essere catturate dall'albumina stessa per una affinità di legame. Una volta esaurita la corsa nel terzo compartimento il plasma carico di tossine (dializzato esausto) passa nel secondo compartimento dove si unisce al plasma filtrato dal sangue intero e viene reimmesso nel circuito plasma dove subisce la medesima depurazione sequenziale descritta in precedenza.

La parte di plasma purificato che torna al paziente è in grado di aumentare la capacità legante del plasma verso tutti quei tossici che presentano affinità di legame con l'albumina; in questo modo il plasma è in grado di catturare i tossici presenti nei tessuti e di trasportarli al dializzatore dove in parte saranno rimossi dal processo di dialisi con plasma rigenerato ed in parte saranno rimossi dai processi depurativi operati sul plasma filtrato dal sangue intero. Il plasma del paziente diventa quindi vettore di tossici che possono essere rimossi dai tessuti sfruttando la capacità di legame dell'albumina plasmatica e della capacità dell'acqua plasmatica di trasportare molecole idrosolubili. Il tossico tissutale viene catturato dal plasma e trascinato nel circolo sanguigno, la macchina poi estrae il tossico dal circolo operando sul plasma (albumina e altre proteine carrier) mediante il secondo processo depurativo di tipo adsorbitivo-perfusivo, sull'acqua plasmatica mediante il primo trattamento di tipo diffusivo, convettivo o diffusivo-convettivo e sul sangue intero mediante la dialisi con plasma



ju

rigenerato. Infatti il primo trattamento depurativo è specifico per le molecole idrosolubili e quindi disciolte nell'acqua plasmatica; se tale processo oltre ad essere diffusivo si avvale anche della convezione vi sarà un netto aumento della rimozione delle molecole a più alto peso molecolare e quindi meno dializzabili per diffusione (sempre comunque nel rispetto del cut-off della membrana utilizzata). Il secondo trattamento depurativo essendo adsorbitivo-perfusivo permette la rimozione delle molecole legate all'albumina plasmatica (bilirubina, scatoli, fenoli, benzodiazepine endogene etc), delle molecole ad elevato peso molecolare, e quindi non dializzabili (come per esempio alcune citochine) e delle molecole scarsamente idrosolubili, e quindi non diffusibili attraverso l'acqua plasmatica. L'enorme superficie della colonna esposta a tale processo permette una resa elevata del processo depurativo.

I flussi nei vari circuiti sono garantiti dall'uso di pompe peristaltiche. In tale macchina sono presenti, quindi, una pompa peristaltica per l'ottenimento del plasma dal sangue intero (Q_p) (e per la reimmissione del plasma esausto nel circuito plasma), una pompa per la reinfusione del plasma al paziente (Q_{pr}), una pompa per l'immissione del dializzato (plasma rigenerato) nel terzo compartimento (Q_{pd}), una pompa principale per il circolo del sangue intero (Q_B). A livello della prima purificazione sono presenti 3 pompe peristaltiche, attive tutte o meno a seconda della metodica utilizzata (metodiche comunque già codificate: SCUF, CVVH, CVVHD, CVVHDF, HFD, HDF, HVHF). Il flusso del plasma filtrato dal sangue intero e di quello utilizzato come dializzato, come pure di quello reinfuso al paziente sono impostati in base alle esigenze depurative. In ogni caso la

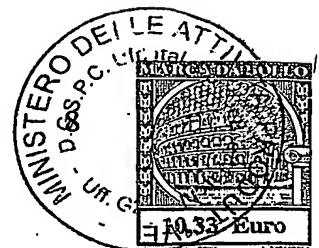


41

frazione di filtrazione del plasma dal sangue intero deve essere inferiore al 30% per evitare un clotting del primo compartimento per emoconcentrazione della porzione corpuscolata del sangue. L'anticoagulazione è garantita mediante infusione di eparina post pompa sangue (circuito sangue) ed eventualmente dall'infusione di fisiologica pre-dializzatore tricompartimentale per diminuire l'emoconcentrazione nello stesso; tale quota di liquidi infusi viene poi pareggiata dalla sottrazione eseguita durante la prima metodica depurativa. I trattamenti depurativi convettivo, diffusivo o convettivo-diffusivo vengono eseguiti secondo gli standard e le modalità già in uso e già codificate nella letteratura internazionale. La versatilità di associazione tra le varie tipologie della prima depurazione ed il processo adsorbitivo-perfusivo permettono di ottenere e di eseguire il migliore trattamento per le finalità prefisse (rimozione di citochine nel paziente settico, rimozione di tossine uremiche ed epatiche in corso di sindrome epatorenale, rimozione di bilirubina, acidi biliari, ammonio, scatoli, fenoli, indoli, benzodiazepine endogene in corso di insufficienza epatica, sostegno di pazienti con sindrome da disfunzione o da insufficienza pluri organo...).

L'associazione nella medesima macchina di tali processi depurativi permette l'ottenimento del controllo dell'omeostasi idro-elettrolitica ed acido base mantenendo un'alta depurazione di quelle molecole implicate nella SEPSI-SIRS (citochine) e nella sindrome da disfunzione ed insufficienza pluri organo.

La versatilità, la complementarietà ed il sinergismo depurativo dei trattamenti permettono il supporto nella medesima seduta depurativa di pazienti affetti da



ym

patologie critiche ed altamente destabilizzanti l'intera omeostasi organica quali la sindrome epatorenale e la SEPSI.

La macchina può quindi fungere da trattamento intermittente a richiesta o di terapia continua di supporto dei pazienti particolarmente instabili (sindrome epatorenale con encefalopatia, shock settico, MODS, MOFS) ricoverati presso le terapie intensive.

La versatilità di questa nuova macchina permette anche l'erogazione di trattamenti continui diffusivi, convettivi e diffusivo-convettivi (CRRT: Continuous Renal Replacement Therapies). Infatti per convertire a tale funzionamento la macchina basta utilizzare sangue intero nel circuito plasma (rimozione del dializzatore tricompartimentale ed utilizzo di un normale filtro per CRRT ad elevato cut-off in sede del primo trattamento depurativo). La specifica colonna per adsorbimento, selezionata per il trattamento, può o meno essere impiegata sul sangue intero a seconda della sua biocompatibilità e della depurazione richiesta. Quindi in tale assetto la macchina utilizza il circuito plasma per il sangue intero ed il primo trattamento depurativo convettivo, diffusivo o convettivo-diffusivo viene attuato sul sangue intero. Tale trattamento può o meno essere seguito dalla perfusione-adsorbimento su colonna. La pompa per la plasma filtrazione, per la reifusione del plasma al paziente e per il circolo del plasma rigenerato nel dializzatore tricompartimentare, come pure quest'ultimo, in tale configurazione non vengono utilizzati.



7m

RIVENDICAZIONI

1. Utilizzo di un nuovo dializzatore composto da 3 compartimenti:
 - compartimento per il sangue intero (spazio interno delle fibre capillari)
 - compartimento per la filtrazione del plasma dal sangue intero
 - compartimento per la dialisi del sangue intero con il plasma rigenerato (gli ultimi due compartimenti comunicano mediante un apposita apertura)
2. Effettuazione di una metodica depurativa diffusiva o convettivo-diffusiva o convettiva pura su plasma del paziente e non su sangue come comunemente avviene
3. Adsorbimento, consecutivo al trattamento di cui al punto 2, del plasma su colonna per sfruttare gli effetti depurativi sinergici
4. Possibile diversa associazione di più dializzatori ad alto flusso (prima metodica depurative) a diversi tipi di colonne per assorbimento-perfusione per ottenere la depurazione desiderata
5. Utilizzo di una porzione del plasma purificato (con trattamenti di cui al punto 2 e 3) come dializzato, che scorrendo nel terzo compartimento controcorrente rispetto al sangue intero, opera una purificazione sia per diffusione che per "cattura" delle molecole tossiche legate all'albumina plasmatica del sangue intero del paziente
6. possibilità di esecuzione sia di trattamenti intermittenti che continui



PD 2003 A 000076

7. possibilità dell'utilizzo del sangue intero nel circuito plasma (non utilizzo del dializzatore tricompartimentale) per convertire il trattamento ad uno dei già codificati trattamenti CRRT (continuous renal replacement therapies) ed ad alto flusso.

[Handwritten signature]



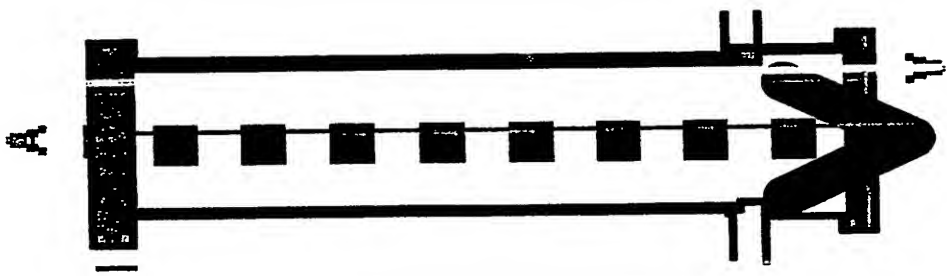
[Handwritten signature]

PUZUUS A000076



1° compartimento per il sangue intero

Spazio interno alle fibre capillari dell'intero dializzatore



Giulio Neri

TAVOLA 1

PD2003A000076



II° compartimento per la
filtrazione del plasma
dal sangue intero del I°
compartimento

Spazio esterno alle fibre
capillari compreso tra il setto
divisorio e le pareti della
porzione destra del
dializzatore

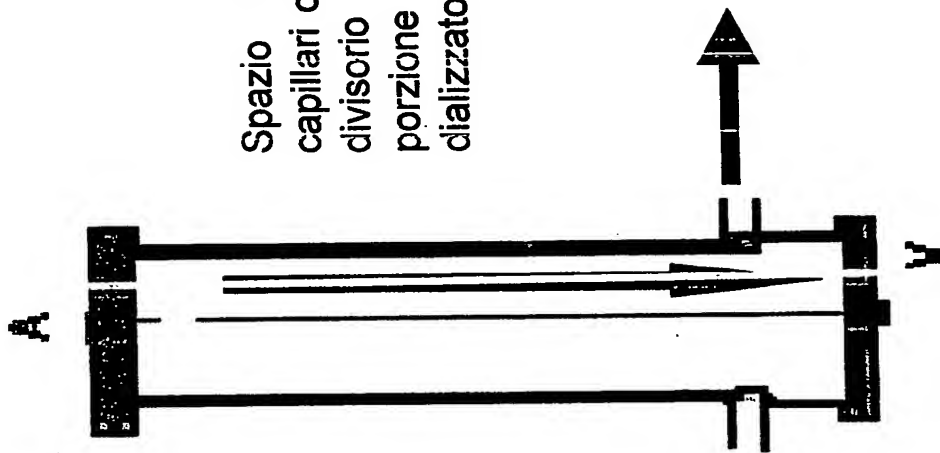
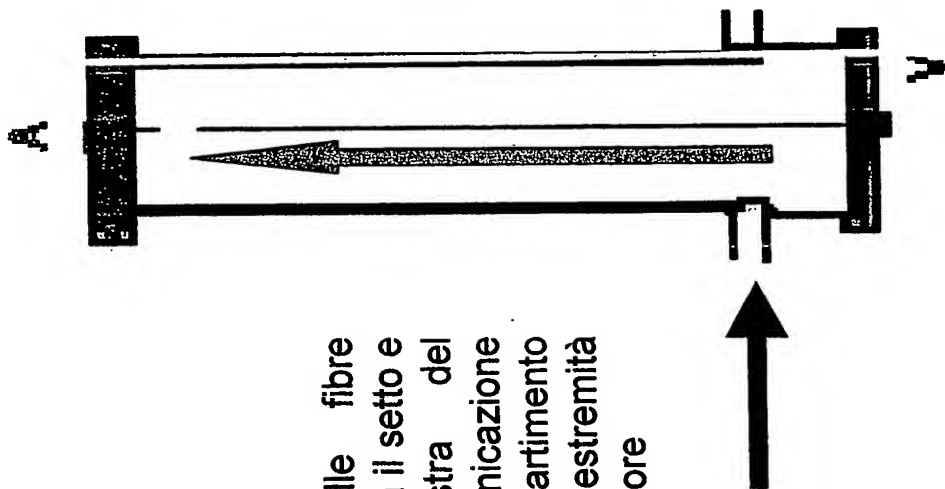


TAVOLA 2

Federico Molteni

PD2003A00076

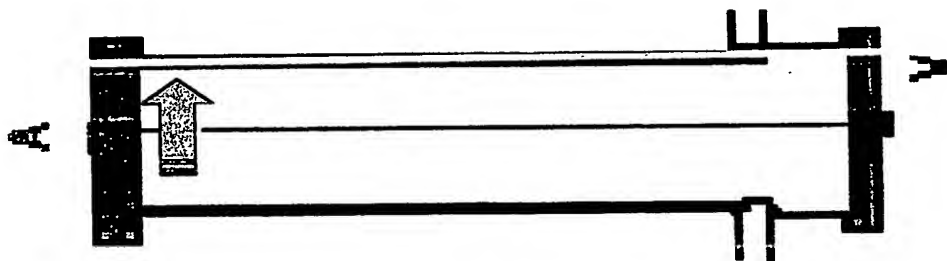


Spazio esterno alle fibre
capillari compreso tra il setto e
la porzione sinistra del
dializzatore. Comunicazione
con il secondo compartimento
a livello dell'estremità
arteriosa del dializzatore

III° compartimento per la
dialisi del sangue intero
contenuto nel 1°
compartimento con il
plasma rigenerato nel
circuitto plasma

Giulio Nello

PD2003A000076



Comunicazione tra II° e III°
compartimento all'estremo
arterioso del dializzatore

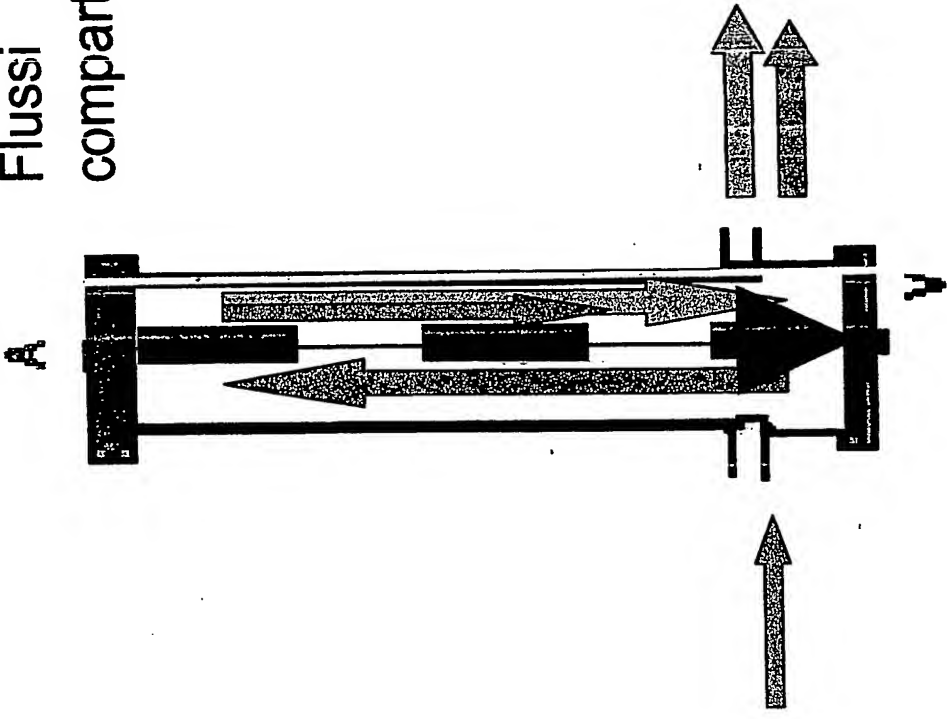
TAVOLA 4

Giulio Mole

PD2003A000076



Flussi nei 3
compartimenti



Giulio Molteni



TAVOLA 5

FD 2003 A00007

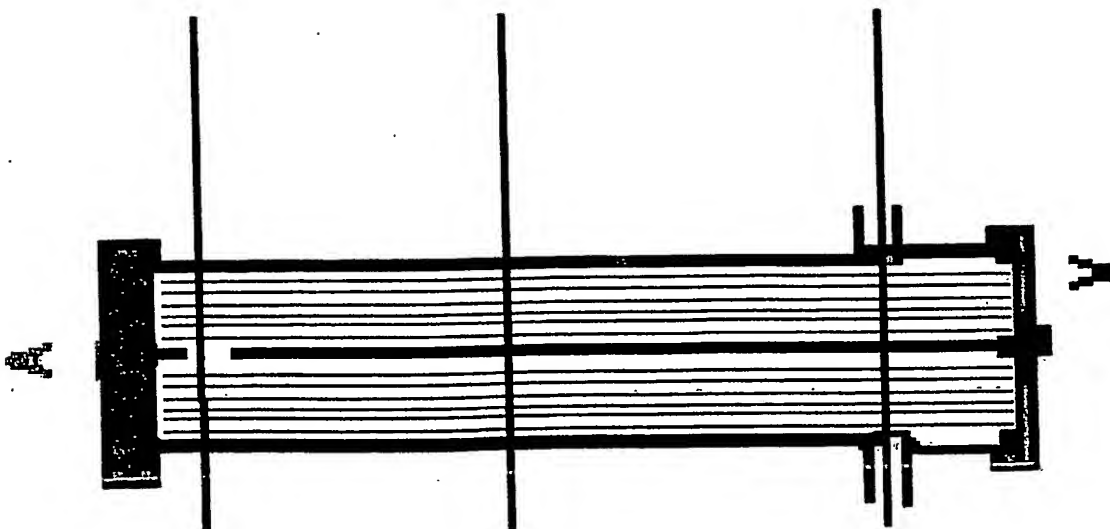
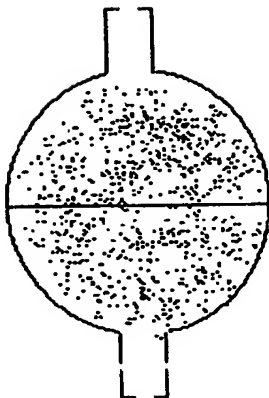
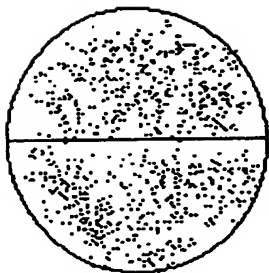
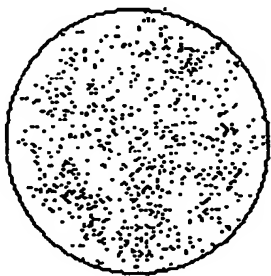


TAVOLA 6

Galea M. >



Primo trattamento depurativo: diffusivo,
convettivo o diffusivo-convettivo

Anticoagulazione

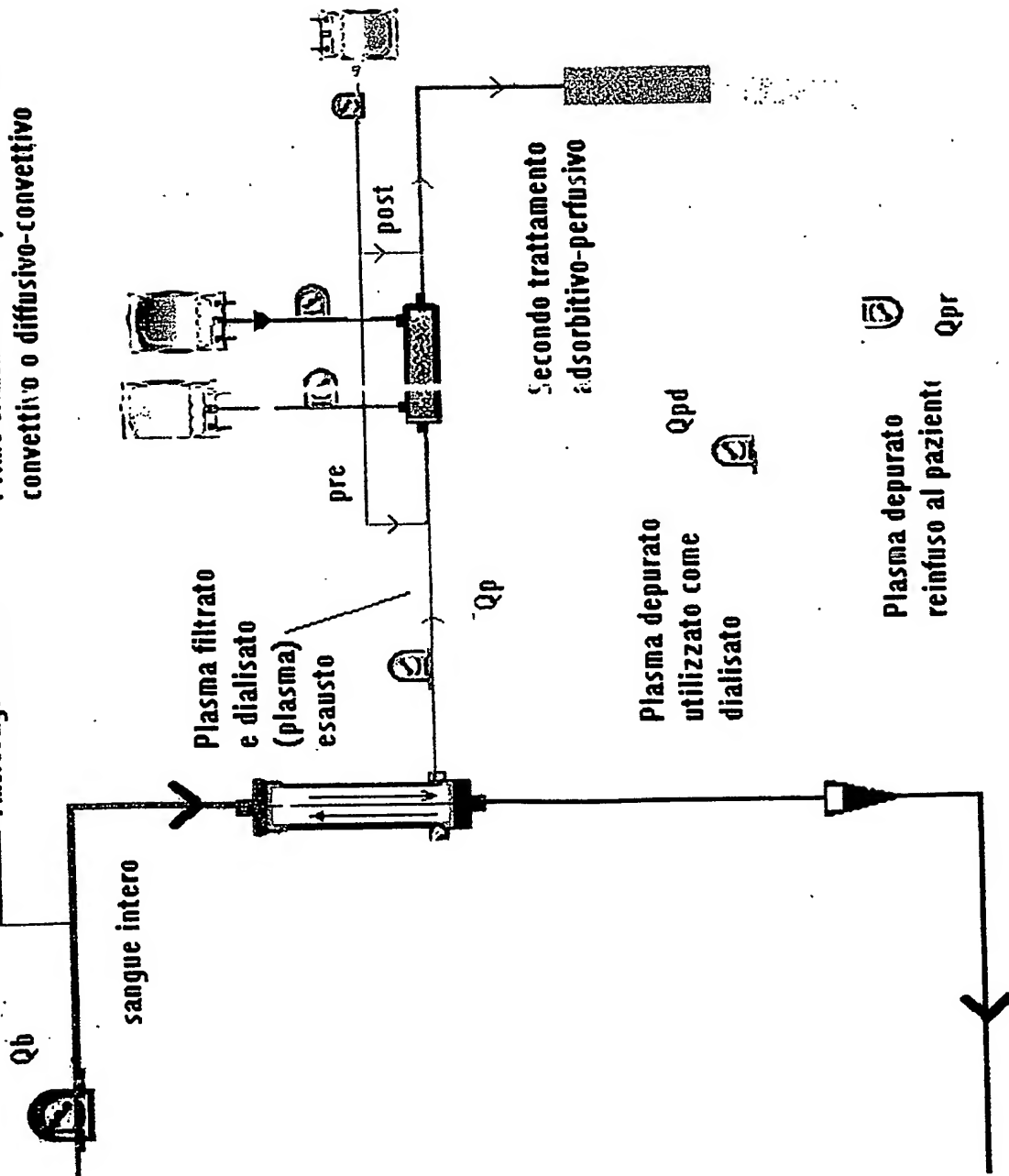


TAVOLA 7

Giulio Neri